



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 21 290 A 1**

21 Aktenzeichen: 197 21 290.5
22 Anmeldetag: 21. 5. 97
43 Offenlegungstag: 11. 12. 97

51 Int. Cl.⁸:
C 07 K 5/078
C 07 D 285/12
// C07D 521/00,
207/16, 217/26,
233/32, 209/42,
495/10, 209/52

DE 197 21 290 A 1

30 Unionspriorität:

9600169 22.05.96 SL

71 Anmelder:

KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo Mesto, SI

74 Vertreter:

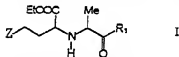
Müller-Boré & Partner, 81671 München

72 Erfinder:

Palomo Coll, Alberto, Barcelona, ES; Serra Mortes,
Sonia, Barcelona, ES

54 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung

57 Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I



und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin Z und R₁ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Es wird so ausgeführt, daß (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin mit einem Silylierungsreagens, das die Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, die erhaltene Verbindung mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10 und -50°C aktiviert wird, dann mit Aminoderivaten R₂H umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen überführt werden.

Beschreibung

Technisches Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung gehört zum Gebiet der organischen chemischen Synthese und betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung.

Technisches Problem

Es bestand ein Bedarf an einem einfachen, wirksamen, wirtschaftlichen und gewerblich anwendbaren Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung.

Stand der Technik

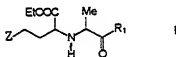
Aus der Literatur sind viele Synthesen von ACE-Hemmstoffen bekannt. Für ACE-Hemmstoffe, die als Gerüststoff (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (Formel II im weiteren) aufweisen, werden in der Praxis am häufigsten zwei Verfahren verwendet, und zwar ein Verfahren der reduktiven Aminierung (EP 12401) oder Aktivierung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (US 4716235, US 5359086).

Bei bisher bekannten Verfahren läuft die Aktivierung mit Thionylchlorid schwierig und mit niedrigen Ausbeuten (US 4 760 162) ab.

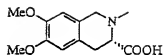
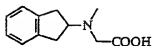
In EP 84164 wird ein Verfahren unter Verwendung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin beschrieben, worin eine Isolation mittels Kolonnenchromatographie und eine Abspaltung der Schutzgruppe mit katalytischer Hydrogenierung nötig sind.

Die erfindungsgemäße Lösung

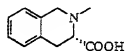
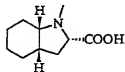
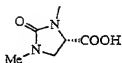
Der Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I



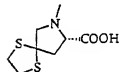
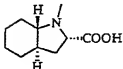
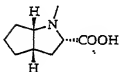
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin Z einen Alkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Rest darstellt, vorzugsweise Phenyl, und R₁ folgende Bedeutungen hat:



5

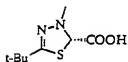


10



15

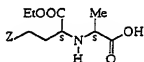
20



25

30

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II

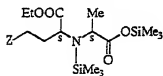


II

35

40

worin Z die obige Bedeutung hat, mit einem Silylierungsmittel, das eine Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, wobei eine Verbindung der Formel III

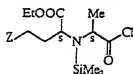


III

45

50

erhalten wird, die mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10°C und -50°C zu einer Verbindung der Formel IV aktiviert wird



IV

55

60

und dann die Verbindung IV mit Aminoderivaten der Formel

R_1H

worin R_1 die obige Bedeutung hat und die Carboxylgruppe in R_1 gegebenenfalls geschützt wird, umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen

65

überführt werden.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze sind z. B. Maleat, Sulfat, Phosphat.

Das vorzugsweise organische Lösungsmittel ist Dichlormethan.

Das vorzugsweise Silylierungsreagens ist Trimethylchlorsilan, es kommen jedoch auch Trimethylsilazan
 5 $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$, Dimethyldichlorsilan $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ oder Trifluormethylsulfonsäuretrimethylsilyl-
 $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ in Frage.

Als Base kann Triethylamin verwendet werden.

Als das Mittel zur Herstellung von Säurechloriden wird vorzugsweise Thionylchlorid verwendet.

Die Carboxylgruppe in R_1 kann geschützt werden, und zwar mit bekannten Schutzgruppen.

10 Vorzugsweise wird bei einer Temperatur von -20° bis -25°C gearbeitet.

Wegen der Verwendung eines Silylierungsmittels, das einen Trimethylsilylschutz einführt, sind die Reaktions-
 ausbeuten sehr hoch und es werden auch keine verharzten Produkte erhalten; dieses Mittel ist darüberhinaus
 recycelbar.

15 Die Reaktion ist selektiv. Die Amino- und Carboxylgruppe werden gleichzeitig geschützt. Bei der Verwendung
 von Trimethylchlorsilan als Silylierungsmittel und Thionylchlorid als Aktivierungsmittel wird bei der Aktivie-
 rung zur Verbindung IV als Nebenprodukt Trimethylchlorsilan erhalten, das in weiterer Reaktion mit Aminode-
 rivaten diese schützt, was ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist.

Die Erfindung wird näher anhand folgender Beispiele, die keineswegs eine Einschränkung der Erfindung
 darstellen erläutern.

Beispiel 1

Synthese von (S)-1-[N-{1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl}-L-alanyl]-L-prolin-Maleat

25 Eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) wird
 bei -10 bis -15°C mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt und 15 Minuten
 gerührt. Das Gemisch wird mit SOCl_2 (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt,
 dann mit L-Prolin (0,58 g) und Triethylamin (0,7 ml) versetzt. Das Gemisch wird bei -20 bis -25°C 67 Stunden
 30 gerührt. Flüchtige Komponenten werden bei vermindertem Druck abdestilliert. Auf den Rückstand werden eine
 Lösung von NaCl (4,5 g) in H_2O (15 ml) und Ethylacetat (5 ml) gegossen. Der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH
 auf 4,24 eingestellt und es wird extrahiert. Nach der Abtrennung wird die organische Phase mit Na_2SO_4
 getrocknet, filtriert und mit Maleinsäure (0,7 g) in Ethylacetat (4 ml) versetzt. Die entstandene Suspension wird
 bei Zimmertemperatur 20 Minuten gerührt. Nach Filtration wird das Produkt (2,1 g) mit Smp. $142-144^\circ\text{C}$
 erhalten.

Beispiel 2

Synthese von

(3aS,7aS)-1-[N-{1-(S)-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl}-S-alanyl]-octahydroindol-2-(S)-carbonsäure-Sulfat

40 (2S,3aS,7aS)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,9 g) in Dichlormethan (25 ml) wird mit Triethylamin
 (0,74 ml) und Trimethylchlorsilan (0,66 ml) versetzt und bei Zimmertemperatur 1,5 bis 2 Stunden gerührt. Inzwi-
 schen wird eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml)
 hergestellt, auf -10 bis -15°C gekühlt und mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt.
 45 Nach 15 Minuten wird SOCl_2 (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) zugesetzt und noch 90 Minuten gerührt und dann
 wird das früher hergestellte (2S,3aS,7aS)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäuresilyl-ester zugesetzt. Das Gemisch
 wird 22 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) wird zugesetzt und der pH-Wert
 wird mit 33%igem NaOH auf 0,88 eingestellt. Die organische Phase wird erneut mit NaCl (3g) in Wasser (10 ml)
 50 versetzt und der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH auf 4,22 eingestellt. Die organische Phase wird bei
 vermindertem Druck abdestilliert und auf den Rückstand werden Wasser (30 ml) und Methyl-t-butylether
 (15 ml) gegossen. Die organische Phase wird mit Silikagel (13 g) und Aktivkohle (1,5 g) versetzt und 90 Minuten
 gerührt. Es wird über Celite® filtriert, das Filtrat auf -10°C gekühlt und tropfenweise mit 96%igem H_2SO_4
 (0,14 ml) in Methyl-t-butylether (3,5 ml) versetzt. Es wird noch 3 Stunden gerührt und das Produkt (2,04 g) mit
 Smp. $102-106^\circ\text{C}$ und $m/z = 430 (\text{M}^+)$ wird abfiltriert.

Beispiel 3

Synthese von

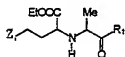
$[2\text{S}\{1[\text{R}^*(\text{R}^*)2\alpha,3\alpha,7\alpha\beta]\}-1\text{-}[2[[1-(\text{Ethoxycarbonyl})-3\text{-phenylpropyl}]\text{amino}]-1\text{-oxopropyl}]\text{octahydro-1H-indol-2-carbonsäure}$

60 Eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) wird auf
 -10 bis -15°C gekühlt und mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt. Es wird
 15 Minuten gerührt, mit SOCl_2 (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt, dann
 mit (2S,3aS,7AR)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,85 g) und Triethylamin (0,7 ml) versetzt. Bei -20 bis
 65 -25°C wird 20 Stunden und dann bei Zimmertemperatur noch 22 Stunden gerührt. Nach dem Zusetzen von
 NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) wird der pH-Wert mit 33%igem NaOH auf 8,5 bis 9 eingestellt, die Phasen werden
 abgetrennt und die organische Phase wird mit einer Lösung von NaCl (4,5 g) in Wasser (15 ml) gewaschen. Die

Phasen werden abgetrennt und der pH-Wert der vereinigten wäßrigen Phasen wird mit 35%igem HCl auf 4,30 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (2 × 25 ml) extrahiert, die Phasen werden abgetrennt, die organische Phase wird bei vermindertem Druck abdestilliert, auf den Rückstand wird Methyl-t-butylether gegossen und das Produkt (1,98 g) wird abfiltriert. Das rohe Produkt wird mittels Umfällung aus heißem Ethanol und Wasser gereinigt. Nach der Abkühlung der Suspension wird das Produkt mit Smp. 122–124°C und $m/z = 431 (M^+ + 1)$ abfiltriert.

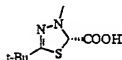
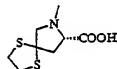
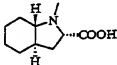
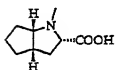
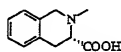
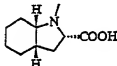
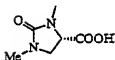
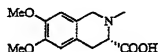
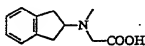
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I

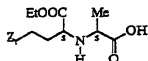


I

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen,
worn Z einen Alkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Rest darstellt, vorzugsweise Phenyl, und R₁ folgende Bedeutungen hat:

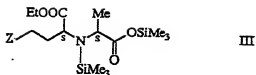


dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II

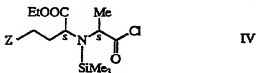


II

worn Z die obige Bedeutung hat,
mit einem Silylierungsmittel, das eine Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, wobei eine Verbindung der Formel III



erhalten wird, die mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10°C und -50°C zu einer Verbindung der Formel IV aktiviert wird



und dann die Verbindung IV mit Aminoderivaten der Formel

R_1H

worin R_1 die obige Bedeutung hat und die Carboxylgruppe in R_1 gegebenenfalls geschützt wird, umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen überführt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Dichlormethan als dem organischen Lösungsmittel ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das als Silylierungsreagens Trimethylchlorsilan, Trimethylsilazan $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$, Dimethyldichlorsilan $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylsylester $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, vorzugsweise Trimethylchlorsilan verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur zwischen -20°C und -25°C ausgeführt wird.